

## Научно обоснованное мнение о безопасности кофеина<sup>1</sup> Часть 3. Идентификация опасности\*

Европейская организация по безопасности пищевых продуктов (EFSA), Парма, Италия

Комиссия EFSA по диетическим продуктам, питанию и аллергиям<sup>2,3</sup>

На основе запроса Комиссии Европейского союза Комиссию EFSA по диетическим продуктам, питанию и аллергиям (NDA) попросили высказать научно обоснованное мнение о безопасности кофеина, включая рекомендацию относительно поступления кофеина из всех источников, которое не вызывает опасений о вредных воздействиях на здоровье общей популяции и её подгрупп. Также необходимо оценить возможные взаимодействия между кофеином и другими компонентами так называемых «энергетических напитков», алкоголем, *ρ*-синефрином и физической нагрузкой. Разовые дозы кофеина вплоть до 200 мг (около 3 мг/кг мт для взрослого массой 70 кг) не вызывают опасений о безопасности. Такое же количество не вызывает опасений о безопасности при потреблении менее чем за 2 часа до интенсивной физической нагрузки в нормальных условиях окружающей среды. Другие компоненты «энергетических напитков» в типичных концентрациях в таких напитках (около 300–320, 4000 и 2400 мг/л кофеина, таурина и D-глюкуроно-γ-лактона соответственно), а также алкоголь в дозах вплоть до 0,65 г/кг массы тела не оказывают воздействия на безопасность разовых доз кофеина вплоть до 200 мг. Регулярное потребление кофеина в дозах вплоть до 400 мг в день не вызывает опасений о безопасности небеременных взрослых. Регулярное потребление кофеина в дозах вплоть до 200 мг в день беременными женщинами не вызывает опасений о безопасности плода. Разовые дозы кофеина и регулярное потребление кофеина в количествах вплоть до 200 мг кормящими грудью женщинами не вызывает опасений о безопасности младенцев на грудном вскармливании. Что касается детей и подростков, имеющейся информации недостаточно, чтобы установить безопасный уровень поступления кофеина. Комитет считает, что для этих подгрупп населения основанием для определения безопасных разовых доз кофеина и его суточного поступления при регулярном употреблении может служить поступление кофеина в количествах, не вызывающих опасений, определённое для взрослых (5,7 мг/кг массы тела в день) с консервативным уменьшением вдвое. Таким образом для детей и подростков количество кофеина 3 мг/кг массы тела в день можно полагать не вызывающим опасений при регулярном и разовом употреблении.

**Ключевые слова:** кофеин, таурин, D-глюкуроно-γ-лактон, *ρ*-синефрин, алкоголь, физическая активность, «энергетические напитки»

### 4. Идентификация опасности

Как указано в исходных данных, представленных Комиссией Европейского союза, а также в разделе 2.4 данного мнения, опасения о здоровье, высказанные национальными и международными органами по оценке рисков в связи с кофеином главным образом касаются его воздействий на исход беременности, сердечно-сосудистую систему и ЦНС. Также возникли опасения относительно кофеина в составе так называемых «энергетических на-

питков» (т.е. также содержащие таурин и D-глюкуроно-γ-лактон), в частности, в случае одновременного потребления алкоголя, и относительно пищевых добавок, содержащих кофеин и *ρ*-синефрин. В предшествующих оценках рисков, проведённых, например, SCF и Комитетами государств-членов ЕС, учитываются преимущественно данные у людей и изучаются данные у специфических подгрупп популяции, таких, как беременные и кормящие грудью женщины, дети и лица, подвергающиеся физической нагрузке.

\* Части 1, 2 см. Наркология. — 2015. — №№8, 9.

Перевод выполнен ООО "Трактат". Оригинал: Scientific opinion on the safety of caffeine. EFSA Journal 2015;13(5):4102.

<sup>1</sup> По запросу Комиссии Европейского союза, вопрос № EFSA-Q-2013-00220, принят 23 апреля 2015 г.

<sup>2</sup> Члены Комиссии: Карло Агостони (Carlo Agostoni), Роберто Берни Канани (Roberto Berni Canani), Сюзан Фэруэзер-Тайт (Susan Fairweather-Tait), Марина Хейнонен (Marina Heiponen), Ханну Корхонен (Hannu Korhonen), Себастьян Ля Вьель (Sébastien La Vieille), Росанджела Марчелли (Rosangela Marchelli), Амбруаз Мартин (Ambroise Martin), Андроника Наска (Androniki Naska), Моника Нойхойзер-Бертольд (Monika Neuhduser-Berthold), Гражина Новика (Grażyna Nowicka), Йоланда Санс (Yolanda Sanz), Альфонсо Сиани (Alfonso Siani), Андерс Съедин (Anders Sjødin), Мартин Штерн (Martin Stern), Шон (Дж.Дж.) Стрэйн (Sean (J.J.) Strain), Инге Тетенс (Inge Tetens), Даниель Томе (Daniel Tome), Доминик Турк (Dominique Turck) и Ганс Верхаген (Hans Verhagen). Корреспонденция: nda@efsa.europa.eu

<sup>3</sup> Благодарности: Комиссия благодарит членов Рабочей группы по кофеину: Диан Бенфорд (Diane Benford), Урсула Гюндер-Ремпи (Ursula Gunder-Remy), Моника Нойхойзер-Бертольд (Monika Neuhduser-Berthold), Андерс Съедин (Anders Sjødin), Джозеф Шлаттер (Josef Schlatter) и Ганс Верхаген (Hans Verhagen) за подготовительную работу при подготовке данного научно обоснованного мнения, а также персонал EFSA: Дэвид Арцелла (Davide Arcella), Арьянна Кьюзоло (Arianna Chiusolo), Вольфганг Гелбман (Wolfgang Gelbmann) и Сильвия Вальтуэнья Мартинес (Silvia Valtueca Martnez) за поддержку при подготовке данного научно-обоснованного мнения.

#### 4.1. Поглощение, распределение, метаболизм и выделение

##### 4.1.1. Взрослые

У людей кофеин быстро ( $t_{\max}$  30—120 минут) и полностью поглощается после перорального поступления (Blanchard and Sawers, 1983). После поглощения он легко проходит гематоэнцефалитический, плацентарный и гематотестикулярный барьеры (Weathersbee and Lodge, 1977; Arnaud, 1993). Объём распределения составляет 0,671 л/кг массы тела (Abernethy and Todd, 1985).

Основным путём метаболизма у людей (70—80%) является N-3 деметилирование до параксантина (также известный как 1,7-диметилксантин или 17X) который катализируется под действием цитохрома (CYP) 1A2 в печени. Основными первичными метаболитами являются теофиллин и теобромин. Активность CYP1A2 отвечает примерно за 95% клиренса кофеина, меньшая пропорция метаболизируется под действием CYP3A4, ксантиноксидазы и N-ацетилтрансферазы 2 (Berthou et al., 1991; Miners and Birkett, 1996). Период полувыведения кофеина из плазмы крови составляет около четырёх часов с диапазоном от двух до восьми часов (Knutti et al., 1981; Abernethy and Todd, 1985; Abernethy et al., 1985; Balogh et al., 1995). Сообщается, что кинетика кофеина является линейной при дозах вплоть до 10 мг/кг мт (Bonati et al., 1982), в то время как в более позднем исследовании сообщается об отсутствии линейности при дозах выше 500 мг, что соответствует около 7,1 мг/кг мт (Kaplan et al., 1997). Параксантин, теофиллин и теобромин дополнительно метаболизируются, а затем выводятся с мочой.

Некоторое количество исследований изучало воздействие генетического полиморфизма гена CYP1A2, курения, потребления кофе, пола, беременности и применения пероральных контрацептивов на метаболизм и клиренс кофеина.

Было выявлено, что полиморфизм CYP1A2 является источником варибельности метаболизма кофеина у людей, что измерялось на основе уровня метаболитов кофеина в моче (Rasmussen et al., 2002). Эти авторы также обнаружили более высокую активность CYP1A2 у курильщиков и у мужчин по сравнению с некурящими и женщинами соответственно. Более слабая активность CYP1A2 была выявлена у женщин, принимающих пероральные контрацептивы. Замена одного основания с А на С в положении 734 в пределах интрона 1 гена CYP1A2 снижает индуцибельность фермента (Sachse et al., 1999; Han et al., 2001). Такой полиморфизм также именуется как CYP1A2\*1F, или генотип -163C>A (AA, AC, CC) (Cornelis et al., 2006; Djordjevic et al., 2010), или как одиночный нуклеотидный полиморфизм (ОНП) «rs762551», зареги-

стрированный в Базе данных ОНП Национального центра биотехнологической информации США (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>). Лица с генотипом гомозиготы AA некоторыми авторами также считаются «быстрыми метаболиторами», в то время как лица с генотипами AC и CC считаются «медленными метаболиторами». В четырёх публикациях суммарная распространённость «медленных» генотипов CC и AC составила от 52 до 60%, в то время как распространённость «быстрого» генотипа AA составила от 48 до 40% (Sachse et al., 1999; Han et al., 2001; Cornelis et al., 2006; Wang et al., 2012). Djordjevic et al. (2010), а также Rodenburg et al. (2012) сообщили о высокой распространённости генотипа AA (61% среди сербов; 54% среди голландцев).

Tantcheva-Poor et al. (1999) изучали воздействие генетических факторов (CYP1A2, пол) и стиля жизни (потребление кофе, курение, применение пероральных контрацептивов) на клиренс кофеина у 786 людей, используя один образец слюны, отбираемый через пять — семь часов после пробной дозы около 145 мг кофеина. В целом, геометрическое среднее (геометрическое стандартное отклонение (CO)) клиренса кофеина составило 1,34 мл/мин/кг мт (1,65). Релевантными факторами, оказывающими влияние на клиренс, были:

- (i) ежедневное потребление кофе, увеличение клиренса в 1,45 раза на потреблённый литр;
- (ii) курение, увеличение клиренса в 1,22 раза, 1,47 раза, 1,66 раза и 1,72 раза при 1—5, 6—10, 11—20 и >20 выкуренных сигарет за день соответственно;
- (iii) применение пероральных контрацептивов, снижение клиренса в 0,72 раза;
- (iv) женский пол, снижение клиренса в 0,90 раза.

Эти ковариаты объясняют 37% от общего колебания клиренса. Данные о клиренсе не указывают на релевантный функциональный полиморфизм активности CYP1A2 при внесении поправки на эффекты ковариат.

В других исследованиях также выявлена ферментативная индукция CYP1A2 и повышенный клиренс кофеина у курильщиков (Joeres et al., 1988; Ghotbi et al., 2007). Ghotbi et al. (2007) и Sachse et al. (1999) обнаружили значительно повышенную активность CYP1A2 у курильщиков генотипа CYP1A2 -163AA («быстрый») по сравнению с курильщиками («медленный») генотипов AC и CC. В этих двух исследованиях не было выявлено различий ферментативной активности среди трёх генотипов у некурящих.

Кроме того, потребление кофе в количестве более двух чашек в день в значительной степени ассоциировалось с высокой активностью CYP1A2 у некурящих шведов и сербов, но только при генотипе CYP1A2 -163 AA

(Djordjevic et al., 2010). Не отмечалось повышенной активности CYP1A2 у потребителей кофе в количестве менее трёх чашек в день независимо от ОНП, а также у лиц с «медленными» генотипами СС и АС независимо от уровня потребления кофе.

Более 150 СНП было идентифицировано для CYP1A2 (база данных dbSNP: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>) (Yang et al., 2010) с неизвестной функциональной значимостью, что касается метаболизма кофеина.

В ходе исследования у восьми здоровых испытуемых и двух испытуемых, которые принимали пероральные контрацептивы, отмечались значительно более длительные периоды полувыведения кофеина ( $15,5 \pm 0,3$  часа против  $5,6 \pm 1,7$  часа), а также меньшие значения орального клиренса ( $0,34 \pm 0,01$  мл/мин/кг массы тела против  $0,99 \pm 0,41$  мл/мин на кг массы тела) по сравнению с испытуемыми, которые не принимали пероральные контрацептивы (Haller et al., 2002). Эти результаты сопоставимы с результатами более ранних исследований воздействия половых стероидов на метаболизм кофеина (Rietveld et al., 1984; Abernethy and Todd, 1985; Balogh et al., 1995). Также сообщается, что тяжёлые нарушения со стороны печени (Arnaud, 1993) и некоторые лекарственные средства (Carrillo and Benitez, 2000) вызывают значимое ингибирование активности CYP1A2.

#### 4.1.2. Беременные женщины

При беременности период полувыведения кофеина увеличился у 15 беременных женщин до диапазона от 6 до 16 часов и остался в диапазоне от двух до восьми часов в течение 4 и 15 недель после родов (Knutti et al., 1982). Указанный пролонгированный период полувыведения у беременных женщин сопоставим с результатами других исследований. Что касается конца беременности, сообщается, что период полувыведения кофеина у некурящих женщины составил 11,5 часа (Arnaud, 1993) и 18 часов (Aldridge et al., 1981). Такое наблюдение может быть объяснено взаимодействием кофеина с эстрогенами и гестагенами, что, как было продемонстрировано, ингибирует активность CYP1A2 (Rietveld et al., 1984; Abernethy et al., 1985; Balogh et al., 1995). Tracy et al. (2005) сообщили, что активность CYP1A2 была значительно и прогрессивно ниже в период беременности ( $-32,8\% \pm 22,8\%$  в течение 14—18-й недели), ( $-48,1\% \pm 27\%$  в течение 24—28-й недели) и ( $-65,2\% \pm 15,3\%$  в течение 36—40-й недели) по сравнению с послеродовым периодом. Сообщается об аналогичном количественном и прогрессирующем снижении активности CYP1A2 в период беременности (Tsutsumi et al., 2001). Комиссия отметила, что активность CYP1A2 снижается в период беременности, следовательно, период полувыведения кофеина увеличивается. В конце беременности период полувыве-

дения кофеина в три — четыре раза больше по сравнению с отсутствием беременности. Это приводит к более высоким концентрациям кофеина в крови в конце беременности по сравнению с отсутствием беременности, если поступление кофеина остаётся постоянным в период беременности.

#### 4.1.3. Плод

Кофеин легко проходит через плаценту в плод. Считается, что концентрации кофеина в околоплодных водах и в сыворотке матери являются достоверными индикаторами концентрации в сыворотке плода. Учитывая пролонгированный период полувыведения кофеина в период беременности, а также принимаемая во внимание то, что ни плод, ни плацента не могут метаболизировать кофеин, плод женщины, потребляющих кофеин, подвергается воздействию кофеина и его метаболитов в течение значительно увеличенного времени (Grosso et al., 2006).

#### 4.1.4. Младенцы на грудном вскармливании

В ходе исследования у 18 кормящих женщин, которые в течение 24 часов воздерживались от еды и продуктов, содержащих кофеин, концентрация кофеина измерялась в плазме крови и молоке через два и четыре часа после поступления кофеина в виде кофе ( $148 \pm 48$  мг). Средняя пропорция уровня в молоке/плазме крови матери составила  $0,8 \pm 0,07$ . Поступление в организм младенцев на грудном вскармливании (от 4 дней до 19 недель), по оценкам, составило от  $0,03$  до  $0,2$  мг/кг мт в день. У восьми младенцев концентрация кофеина была измерена в слюне, что приближено к не связанной с белками фракции кофеина в плазме крови (90%). Концентрация в слюне младенцев составила  $0,38 \pm 0,2$  мг/л, в то время как пиковая концентрация в плазме крови матерей составляла около 3 мг/л, что указывает на низкое поступление в организм младенцев (Hildebrandt and Gundert-Remy, 1983).

В ходе двух исследований (Steer et al., 2003, 2004) недоношенные новорождённые по причине экстабуции проходили лечение кофеином в дозах 3 мг/кг мт ( $n = 42$ ), 5 мг/кг мт ( $n = 121$ ), 15 мг/кг мт ( $n = 40$ ), 20 мг/кг мт ( $n = 131$ ) и 30 мг/кг мт ( $n = 45$ ). Средние концентрации кофеина в группе 3 мг/кг, группе 15 мг/кг мт и группе 30 мг/кг мт составили 6,7 мг/л, 31,4 мг/л и 59,9 мг/л, соответственно. Наблюдаемыми побочными эффектами применения кофеина были тахикардия (определяется как частота пульса  $> 200$  уд. в мин.) и синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. Тахикардия отмечалась у 1 из 42 недоношенных новорождённых в группе 3 мг/кг мт, у 1 из 121 в группе 5 мг/кг мт, у 5 из 40 в группе 15 мг/кг мт, у 4 из 131 в группе 20 мг/кг мт и у 8 из 45 в группе 30 мг/кг

мт. Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости отмечался у 1 из 42 недоношенных новорождённых в группе 3 мг/кг мт, у 2 из 121 в группе 5 мг/кг мт, у 1 из 40 в группе 15 мг/кг мт, у 2 из 131 в группе 20 мг/кг мт и у 0 из 45 в группе 30 мг/кг мт. Поскольку недоношенные новорождённые считаются особенно чувствительной подгруппой популяции, эти результаты могут быть экстраполированы на новорождённых и младенцев на грудном вскармливании в целом в качестве наиболее консервативной оценки распространённости побочных эффектов.

Сообщается, что период полувыведения кофеина у новорождённых, у которых не отмечается активности CYP1A2, находится в диапазоне от 50 до 103 часов (Ginsberg et al., 2004; Grosso et al., 2006). Тем не менее, период полувыведения кофеина быстро снижается в течение первых месяцев жизни, с 14 часов в возрасте трёх — четырёх месяцев и до двух — трёх часов в возрасте пяти — шести месяцев (Aganda et al., 1979). Период полувыведения кофеина, по всей видимости, остаётся стабильным на уровне около двух — трёх часов в течение всего детства, а затем увеличивается у подростков и взрослых. Клиренс кофеина из плазмы крови, по оценкам, на 5—20% происходит быстрее у детей по сравнению с взрослыми (NNT, 2008).

#### 4.1.5. Заключение

Комиссия отметила, что некоторые генетические и негенетические факторы оказывают значительное воздействие на метаболизм кофеина под действием CYP1A2 у различных групп популяции. Принимая во внимание сниженный клиренс у матери, пролонгированный период полувыведения в период беременности и воздействие уровней кофеина в плазме крови матери на плод, Комиссия считает, что младенцы в утробе матери являются наиболее уязвимой группой общей популяции, что касается нежелательных явлений кофеина.

## 4.2. Фармакодинамические эффекты

Фармакология кофеина была изучена исчерпывающим образом. Эффекты кофеина преимущественно связаны с его антагонистической активностью на аденозиновых рецепторах. Из четырёх аденозиновых рецепторов ( $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$  и  $A_3$ ) кофеин действует в качестве антагониста для рецепторов аденозина  $A_1$  и  $A_{2A}$ , которые экспрессируются в ЦНС, в частности на базальных ганглиях, которые вовлечены в двигательную активность. Психомоторный стимулирующий эффект кофеина возникает в результате воздействия на особую группу проекционных нейронов, находящихся в полосатом теле, основная принимающая область базальных ганглий, экспрессирующих высо-

кие уровни рецепторов аденозина  $A_{2A}$ . Кофеин действует, по крайней мере, частично, посредством облегчения передачи сигнала рецептором дофамина  $D_2$ . Его механизм действия, по всей видимости, существенно отличается от механизма «дофаминимитических» психостимуляторов, таких, как кокаин и амфетамин (Fisone et al., 2004; Ferre, 2008). Также известно, что кофеин является неспецифическим ингибитором фосфодиэстеразы со значением  $K_i$  48 мкМ, что соответствует пиковой концентрации после дозы 450 мг (Aronsen et al., 2014).

Диуретическая активность кофеина может быть объяснена взаимодействием с рецептором аденозина  $A_1$  в почках, что приводит к ингибированию почечной реабсорбции и вызывает диурез и натрийурез (Rieg et al., 2005).

Толерантность к кофеину отмечается после многократного применения. Механизм этого до конца не изучен. Он приписывается повышающей регуляции аденозиновых рецепторов (Ammon, 1991). Отмечалось быстрое развитие толерантности, что касается прессорных эффектов кофеина (Shi et al., 1993). Длительное применение антагониста рецептора аденозина  $A_{2A}$  не вызывает толерантности к его воздействию в качестве моторного стимулятора, что указывает на то, что толерантность к кофеину зависит от блокады скорее рецептора  $A_1$ , нежели рецептора  $A_{2A}$  (Ferre, 2008). У людей толерантность развивается к некоторым, но не всем эффектам кофеина, при этом развитие толерантности является крайне переменным среди популяции (Fredholm et al., 1999). Толерантность к воздействиям кофеина на артериальное давление и частоту сердечных сокращений обычно развивается в течение нескольких дней и сопровождается меньшим высвобождением адреналина, норадреналина и ренина по сравнению с состоянием отсутствия толерантности. Остаётся неясным, может ли развитие толерантности объяснить различие чувствительности к воздействиям кофе на сон. Некоторые авторы считают, что вместо этого различие отражает интраиндивидуальные колебания чувствительности к эффектам кофеина, а также интраиндивидуальную вариабельность.

Такие симптомы, как головная боль, утомляемость, снижение энергии и активности, снижение концентрации внимания, сонливость, сниженная удовлетворённость, подавленное настроение, сложности с концентрацией, раздражительность и неясная голова отмечаются через 12—24 часа после воздержания, такая клиническая ситуация называется синдромом отмены кофеина (Juliano and Griffiths, 2004).

Также известны полиморфизмы аденозиновых рецепторов, а для некоторых эффектов кофеина величина эффекта может быть связана с полиморфным состоянием (Alsene et al., 2003).

### 4.3. Нежелательные явления кофеина: методологические аспекты

В целях обновления оценки безопасности кофеина, проведённой в 1999 г. SCF (SCF, 1999), EFSA запустила проект поиска (RC/EFSA/NUTRI/2013/01) для нахождения статей, опубликованных с 1997 г. и позже, в которых оцениваются воздействия потребления кофеина на различные аспекты здоровья людей (Bull et al., 2014). При поиске статей, опубликованных вплоть до июня 2014 г., Комиссией также учитывались предшествующие оценки рисков, проведённые другими органами, а также спонтанные отчёты от заинтересованных сторон, которые могли использоваться в качестве источника данных для данной оценки.

Комиссия считает, что интервенционные и обсервационные исследования у людей (проспективные когортные, исследования типа случай-контроль и поперечные исследования) с адекватным контролем на предмет искажающих факторов, которые были проведены у здоровых испытуемых в момент включения в исследования, являются подходящими для оценки потенциальных нежелательных явлений потребления кофеина у людей. Более того, исследования, проведённые у испытуемых, отобранных на основе какого-либо заболевания (например, установленное ССЗ, неврологические или психиатрические заболевания, нарушения поведения или сна, сахарный диабет и другие нарушения обмена веществ, почечная или печёночная недостаточность, открытоугольная глаукома) не позволяют сделать заключения относительно безопасности кофеина для в целом здоровой популяции или её подгрупп. По возможности, интервенционные исследования и проспективные когортные исследования у людей предпочитались открытым исследованиям типа случай-контроль и поперечным исследованиям по причине меньшего риска обратной причинности и ошибки памяти. Комиссия также считает, что сообщения о нежелательных воздействиях на здоровье после потребления кофеиносодержащих пищевых продуктов или напитков полезны для идентификации опасений о здоровье для дальнейшего изучения. Тем не менее, «случаи» по определению не являются репрезентативными для общей популяции или её подгрупп, а в сообщениях обычно содержится недостаточное количество информации, чтобы можно было сделать какое-либо заключение относительно доз кофеина, которые могут считаться безопасными для общей популяции или её подгрупп (например, в них не приводится достаточного количества информации, чтобы провести сравнения между частотой возникновения нежелательных явлений, ассоциируемых с потреблением кофеиносодержащих продуктов, и фоновой частотой возникновения таких нежелательных явлений у общей популяции). По этим причинам

сообщения о нежелательных реакциях после потребления кофеиносодержащих пищевых продуктов или напитков, включая «энергетические напитки», не будут рассматриваться при определении уровней кофеина, не вызывающих опасений. Для обобщения научных свидетельств будут использоваться систематические обзоры и метаанализы, если возможно.

На основе найденных исследований Комиссия изучает возможные нежелательные воздействия кофеина на здоровье в результате применения разовых доз (острые) или многократных доз в течение в дня при долгосрочном потреблении (однократная или многократные дозы в течение дня, потребляемые в течение >7 дней, после привыкания к кофеину, но в течение < 1 месяца), а также привычного потребления кофеина (дозы кофеина, потребляемые в течение дня в течение более продолжительных периодов времени, обычно месяцев или лет, *ad libitum*).

### 4.4. Нежелательные явления однократного и многократного применения кофеина в течение дня

За редким исключением, эффекты однократного и многократного поступления кофеина в течение дня из различных источников (включая «энергетические напитки») либо отдельно, либо в комбинации с алкоголем или *p*-синефрином изучались в ходе интервенционных исследований. Среди множества исходов, изученных в ходе этих исследований, Комиссия сконцентрирована на основных опасениях о здоровье, высказанных другими официальными органами в предшествующих оценках безопасности, т.е. нежелательные воздействия кофеина на ССС и ЦНС (также принимая во внимание то, что ССС и ЦНС являются органами-мишенями для острых воздействий кофеина), а также на водно-электролитный баланс и температуру тела, преимущественно в связи с физической нагрузкой. В данной оценке Комиссия не учитывала исследования, в которых не сообщается об исходах с точки зрения безопасности (т.е. изучение воздействий кофеина на исходы, которые считаются благоприятными для включённой в исследование целевой популяции, например, улучшение внимания, концентрации или физической результативности, а также исследования, оценивающие благоприятные эффекты кофеина при лечении различных заболеваний).

Комиссия отметила, что оценка воздействия на здоровье компонентов, помимо кофеина, содержащихся в пищевых продуктах и напитках, которые являются обычными пищевыми источниками кофеина (например, кофе, чай, безалкогольные напитки за исключением «энергетических напитков», шоколад) находятся вне рамок данного мнения, следовательно, интервенционные исследования у людей, которые не дают информации о влиянии кофеина на вышеупомя-

нутые последствия для здоровья (например, исследования кофеиносодержащего кофе/чая и кофеина в качестве контроля; исследования, оценивающие различные дозы декофеинированного кофе/чая без группы кофеина; неконтролируемые исследования, предусматривающие только группу кофеина) специфически не учитываются.

#### 4.4.1. Сердечно-сосудистая система

Ранние исследования метаболизма указали на то, что однократное применение кофеина в дозах от 200 до 250 мг остро увеличивает активность ренина плазмы, концентрации катехоламина и артериальное давление (АД), а также способно индуцировать сердечные (главным образом предсердные) аритмии у здоровых, ранее не получавших кофеин испытуемых (Robertson et al., 1978; Dobmeyer et al., 1983). Возможные механизмы острого воздействия кофеина на сердечно-сосудистую систему включают антагонистические воздействия на аденозиновые рецепторы, активацию симпатической нервной системы (высвобождение катехоламинов из мозгового вещества надпочечника), стимуляцию коры надпочечников (высвобождение кортикостероидов), воздействия на почки (диурез, натрийурез, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) и ингибирование фосфодиэстеразы (увеличение уровня циклических нуклеотидов), хотя вклад каждого из этих механизмов в острые воздействия кофеина на сердечно-сосудистую систему остаётся невыясненным (Nurminen et al., 1999). Было предположено, что острые воздействия кофеина на ССС могут зависеть от источника кофеина, от принятой дозы и от концентрации кофеина в плазме крови до применения кофеина.

##### 4.4.1.1. Артериальное давление, эндотелиальная функция и податливость сосудистой стенки

*Кофеин: разовая доза*

Nurminen et al. (1999) рассмотрели 20 контролируемых интервенционных исследований у нормотензивных испытуемых и пять интервенционных исследований у гипертензивных испытуемых, в которых изучались воздействия разовых доз кофеина или кофеиносодержащего кофе на АД. Было выявлено, что разовая доза кофеина (200—250 мг, что эквивалентно двум — трём чашкам кофе) у нормотензивных испытуемых повышает систолическое артериальное давление (САД) на 3—14 мм рт. ст. и диастолическое артериальное давление (ДАД) на 4—13 мм рт. ст. Более низкие дозы кофеина не изучались. Изменения АД происходили параллельно изменениям концентрации кофеина в плазме крови. АД начало повышаться через 30 минут после применения кофеина, достигло максимума через 60—120 минут, и сохраня-

лось в течение примерно двух — четырёх часов. Эффект был более выраженным у пожилых испытуемых, у лиц, воздерживающихся от потребления кофеина, в период «умственного или физического стресса», а также у испытуемых с гипертензией. Результаты недавнего метаанализа (Mesas et al., 2011) пяти рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ), проведённых у испытуемых с гипертензией, указывают на то, что однократное применение кофеина в дозах от 200 до 300 мг индуцировало среднее повышение САД и ДАД на 8,1 мм рт. ст. (95% ДИ (доверительный интервал): 5,7, 10,6 мм рт. ст.) и 5,7 мм рт. ст. (95% ДИ: 4,1, 7,4 мм рт. ст.), соответственно, что отмечалось в течение первых 60 минут после применения и сохранялось в течение вплоть до 180 минут после. Воздействия кофеина на АД не изменялись в зависимости от дозы (были оценены только дозы от 200 до 300 мг), от времени воздержания от применения кофеина до начала исследования (9—48 ч) или от применения антигипертензивных лекарственных средств.

Воздействия разовой дозы кофеина на артериальное давление изучались у 182 мужчин, стратифицированных по пяти группам в зависимости от риска гипертензии (Hartley et al., 2000). Выборка исследования включала 73 мужчины с оптимальным АД, 28 мужчин с нормальным АД, 36 мужчин с повышенным нормальным АД, 27 мужчин с гипертензией стадии 1, диагностированной на основе АД в состоянии покоя, а также 18 мужчин с гипертензией, диагностированной специализированным центром по лечению гипертензии. АД измерялось после 20 минут отдыха и через 45—60 минут после перорального приёма кофеина (3,3 мг/кг мт или фиксированная доза 250 мг, средняя доза 260 мг). Кофеин значительно повышал как САД, так и ДАД во всех группах. Тем не менее, наибольший ответ на кофеин отмечался у мужчин с поставленным диагнозом (среднее повышение САД на 10 мм рт. ст.), затем шли испытуемые с заболеванием стадии 1 и группа с повышенным нормальным АД, а затем группа нормального и оптимального АД, изменение было в 1,5 раза выше при диагностированной гипертензии по сравнению с группой оптимального АД.

Было опубликовано некоторое количество контролируемых интервенционных исследований у людей, изучающих воздействия разовых доз кофеина (в виде добавок, в кофе, чае и «энергетических напитках») на функциональные сосудистые исходы, включая функцию эндотелия, податливость сосудистой стенки и АД у здоровых испытуемых. Основные характеристики этих исследований обобщены в Приложении F.

Острое повышение САД, ДАД, или обоих показателей, а также пульсового артериального давления

и среднего артериального давления (СрАД) отмечалось после однократного применения кофеина в дозах от 80 до 250 мг у лиц, воздерживающихся от потребления кофе, у частых потребителей кофеина через 12—48 часов после воздержания, а также после привыкания к кофеину (300—600 мг в день в течение шести дней) (Hodgson et al., 1999; Lane et al., 2002; Farag et al., 2005a, b, 2010; Arciero and Ormsbee, 2009; Worthley et al., 2010; Buscemi et al., 2011). Эффект был обратно пропорционален уровню физической активности у женщин в пременопаузе (Arciero and Ormsbee, 2009) и не приводил к острым нежелательным изменениям реполяризации левого желудочка (скорректированный интервал QT (QTc)) (Buscemi et al., 2011).

В ходе исследований, оценивающих функцию эндотелия, было выявлено, что кофеиносодержащий кофе, по сравнению с декофеинированным кофе, значительно повышает САД (130 мг кофеина) и ДАД (80 и 130 мг кофеина), а также снижает эндотелий-зависимое поток-опосредованное расширение (ПОР) у привычных потребителей кофе в умеренных количествах после 12—24 часов воздержания от потребления кофеина (Paramichael et al., 2005; Buscemi et al., 2010). Также сообщается о значительном снижении функции эндотелия (оцениваемом на основе результатов томографии периферической артерии) с сопутствующим повышением САД и ДАД после потребления «энергетического напитка», содержащего 80 мг кофеина, 1 000 мг таурина и 600 мг D-глюкуроно-γ-лактона (Worthley et al., 2010). Не сообщается, мог ли такой эффект быть объяснён содержанием кофеина (нет группы кофеина). Напротив, значительное увеличение ацетилхолин-опосредованного, эндотелий-зависимого кровотока в предплечье (измеренное при помощи импедансной плетизмографии плеча), которое было обратимым после инфузии ингибитора синтазы оксида азота, было выявлено при дозе кофеина 300 мг, которая также индуцировала значительное повышение САД и ДАД (Umemura et al., 2006).

Во всех исследованиях у здоровых испытуемых (Mahmud and Feely, 2001; Vlachopoulos et al., 2003, 2006; Hartley et al., 2004; Karatzis et al., 2005; Swampillai et al., 2006) сообщается о значимых нежелательных воздействиях кофеина (в виде добавок, кофе или чая) при дозах от 100 до 250 мг на один или более параметров податливости сосудистой стенки (например, передняя компрессия и волны расширения или скорость распространения пульсовой волны в качестве меры ригидности; индекс аугментации и усиленное давление в качестве меры отражения волн), что указывает на увеличение артериальной ригидности, что сопровождалось одновременным увеличением

одного или более параметров АД (например, САД и ДАД в области лучевой, аортальной или плечевой артерии, пульсовое артериальное давление, СрАД). Методы, использованные для оценки податливости сосудистой стенки и АД, оценённые артериальные сегменты и индексы, используемые в качестве переменных исхода, различались между исследованиями. Аналогичные воздействия кофеина на податливость сосудистой стенки были выявлены у мужчин и женщин, хотя различные механизмы (повышение общего периферического сопротивления сосудов против увеличения ударного объёма и минутного сердечного выброса, соответственно) были предложены для каждого пола (Hartley et al., 2004).

Клиническая значимость острых изменений функции эндотелия и податливости сосудистой стенки после вмешательства остаётся неясной, особенно в случае одновременного изменения АД (Anderson, 2006; McCall et al., 2011). Изменения АД и, следовательно, кровотока, ассоциируются с изменениями ПОР и скоростью распространения пульсовой волны (СРПВ), что необязательно отражает нежелательные изменения функции эндотелия или устойчивости ригидности артерии (McCall et al., 2011). Острые изменения функции эндотелия и податливости сосудистой стенки после потребления кофеина являются сосудистыми феноменами, сопоставимыми с острым повышением АД, что можно предсказать на основе артериальной физиологии. В отличие от АД (см. раздел 4.5.1.2), не проводилось каких-либо исследований долгосрочных воздействий привычного потребления кофеина на эти конечные точки.

#### *Кофеин: многократные дозы*

В ходе двух исследований (Lane et al., 2002; Farag et al., 2005b) изучались воздействия многократных доз кофеина, потребляемых в течение дня, на 12—18-часовое амбулаторное АД у здоровых привычных потребителей кофеина (Приложение F).

В ходе двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого перекрёстного исследования (Lane et al., 2002) 47 здоровых нормотензивных, некурящих испытуемых (20 женщин) получали либо плацебо, либо две дозы по 250 мг кофеина с интервалом четыре часа (в 7:30—8:30 и до 13:00) в течение двух дней исследования после ночного голодания. Амбулаторное АД контролировалось после первой дозы кофеина и до времени отхода ко сну или в 10:00 часов вечера. По сравнению с плацебо кофеин значительно повышал среднее САД в течение дня примерно на 4 мм рт. ст. и ДАД примерно на 3 мм рт. ст., в то время как частота сердечных сокращения (ЧСС) снизилась на 2 уд/мин без какого-либо значимого взаимодействия между лечением и местонахождением

(на работе, дома). Уровни свободного адреналина в моче были на 32% выше после применения кофеина по сравнению с плацебо, особенно на работе.

В ходе второго исследования с двойным слепым, рандомизированным, плацебо-контролируемым перекрёстным дизайном (Farag et al., 2005b) 85 здоровых нормотензивных испытуемых (38 женщин) завершили четырёхнедельный протокол. В течение каждой недели испытуемые принимали капсулы, содержащие 0, 100 или 200 мг кофеина три раза в день (суточные дозы 0, 300 или 600 мг) в течение пяти дней. На 6-й день испытуемые приняли капсулы в 9:00, 13:00:00 и 18:00 ч, содержащие 0 или 250 мг кофеина после поддерживающей дозы плацебо (П) и 250 мг кофеина (К) после каждой поддерживающей дозы кофеина (четыре вмешательства: П-П, П-К, К300-К и К600-К). Амбулаторное АД контролировалось на 6-й день после второй дозы кофеина и до 7:00 утра на следующий день. Испытуемые были разделены на группы «высокой» и «низкой» толерантности на основе срединного ответа ДАД на первые две провокационные дозы кофеина (в 9:00 и 13:00 часов), которые были приняты после наибольшей поддерживающей дозы кофеина (600 мг в день). Комиссия отметила, что данные не были проанализированы для участников исследования суммарно. Как ожидалось, значительные различия дневного АД отмечались в зависимости от поддерживающих доз кофеина и группы толерантности. Тем не менее, не было выявлено значимых взаимодействий неделя — толерантность. АД во время сна также значительно различалось в зависимости от поддерживающих доз кофеина, но не между группами толерантности, без какого-либо значимого взаимодействия неделя — группа толерантности для САД или ДАД во время сна. По сравнению с П-П дневное АД было значительно выше при применении П-К в обеих группах толерантности и при К300-К в группе «низкой» толерантности, без какого-либо различия при К600-К в любой группе толерантности или при 300-К в группе «высокой» толерантности. Аналогично АД во время сна было значительно выше при применении П-К в обеих группах толерантности и при К300-К в группе «низкой» толерантности, без какого-либо различия при К600-К в любой группе толерантности или при 300-К в группе «высокой» толерантности.

Эти исследования указывают на то, что многократное применение кофеина в дозах 250 мг с интервалом четыре часа может вызывать значительное повышение дневного АД, что АД остаётся значительно повышенным в течение вплоть до 9—12 часов после потребления последней дозы, а также то, что эффект, который зависит от привычного потребления кофеина, отмечается, главным образом, после отмены кофе-

ина. Комиссия отметила высокое общее поступление кофеина в ходе этих исследований (500—750 мг в день), что более низкие многократные дозы кофеина (<250 мг) не оценивались, а также то, что время между дозами (четыре часа), примерно один период полувыведения, вероятно, способствует увеличению концентраций кофеина в плазме крови в течение дня.

#### *Кофеин и физическая нагрузка*

Три рандомизированных, плацебо-контролируемых, интервенционных исследования оценивали воздействия кофеина (4—6 мг/кг мт), принимаемого за 45—60 минут до физической нагрузки, на АД до ( $n = 3$ ), в ходе ( $n = 2$ ) и после ( $n = 2$ ) упражнения с отягощением у нормотензивных мужчин, занимающихся оздоровительными силовыми упражнениями (за исключением трёх женщин в ходе исследования, проведённого Souza et al., 2014), которые были привычными потребителями кофеина, после воздержания от потребления кофеина в течение 48—72 часов (Astorino et al., 2007, 2013; Souza et al., 2014). Исследование, проведённое Astorino et al. (2013), включало семь испытуемых с повышенным нормальным давлением или с гипертензией стадии 1, хотя количество испытуемых с гипертензией не было указано. Размер выборки варьировался от 14 до 22. Переменные АД, а также программы физической нагрузки варьировались между исследованиями. В ходе исследования, проведённого Astorino et al. (2007), САД, ЧСС и произведение частоты сердечных сокращений на давление (но не ДАД) значительно увеличились при физической нагрузке после применения кофеина и плацебо и были значительно выше до и при физической нагрузке после применения кофеина по сравнению с плацебо, но не отмечалось взаимодействия времени и лечения, что указывает на аддитивное (но не синергичное) воздействие кофеина и физической нагрузки на АД. В ходе исследования, проведённого Astorino et al. (2013), в котором оценивалось четыре протокола упражнений с отягощением, САД значительно повышалось в ходе всех протоколов физической нагрузки и значительно снижалось после физической нагрузки при применении кофеина и плацебо. САД было значительно выше до и через два часа после физической нагрузки после применения кофеина по сравнению с плацебо, в то время как ЧСС и ДАД не различались между лечениями. САД было выше после кофеина по сравнению с плацебо только при одном (из четырёх) типе физической нагрузки и только в «догипертензивной» группе. Souza et al. (2014) сообщили о значительном снижении САД и СрАД и значительном увеличении ЧСС после физической нагрузки при применении кофеина и плацебо. ДАД и ЧСС (но не САД) были значительно выше в состоя-



нии покоя после кофеина по сравнению с плацебо, также как и периферическое сосудистое сопротивление (САД, ДАД, ЧСС, ударный объём или минутный сердечный выброс) в течение девяти часов после физической нагрузки. Комиссия считает, что, хотя эти исследования имеют небольшой размер выборки и их сложно сравнить, они указывают на аддитивный эффект кофеина и силовых упражнений на АД при физической нагрузке, а также то, что кофеин может ослабить снижение АД, наблюдаемое после силовых упражнений.

#### *Кофеин и другие компоненты «энергетических напитков»*

Два рандомизированных перекрёстных исследования (Worthley et al., 2010; Grasser et al., 2014) оценивали воздействия двух «энергетических напитков», содержащих кофеин, таурин и D-глюкуроно-γ-лактон, на АД и функцию эндотелия в сравнении с аналогичным объёмом воды. В одном неопубликованном исследовании (Bischoff, 2013)<sup>13</sup>, проведённом при Университете Хоэнхайм и представленном EFSA, изучались воздействия «энергетического напитка», содержащего кофеин, таурин и D-глюкуроно-γ-лактон, с и без 75 г алкоголя, на многочисленные исходы (включая частоту сердечных сокращений и АД) в сравнении с таким же объёмом безалкогольного напитка, не содержащего кофеин. Комиссия отметила, что эти исследования не позволяют сделать каких-либо заключений относительно того, могут ли «энергетические напитки» оказывать какое-либо повышающее АД воздействие, сверх того, что ожидается на основе их содержания кофеина.

Одно открытое, рандомизированное, перекрёстное исследование с двумя периодами изучало воздействия одного употребления «энергетического напитка» на АД в сравнении с кофеином отдельно (Franks et al., 2012). Двенадцать здоровых, некурящих, нормотензивных добровольцев в возрасте от 18 до 45 лет потребляли одну порцию «энергетических напитков» (80 мг кофеина и 1000 мг таурина на порцию) четыре раза, в 8:00, 11:00, 15:00 и 19:00 ч, что, в общей сложности, соответствовало 320 мг кофеина и 4000 мг таурина. Испытуемые выполнили такой же протокол, принимая только кофеин (80 мг на порцию в аналогичном объёме) через 4—30 дней. Порядок вмешательства был рандомизирован. В период вмешательства в течение 24-часов регистрировалось амбулаторное АД. Данные девяти испытуемых были доступны для анализа. Анализ продемонстрировал, что 24-часовое САД, ДАД и среднее артериальное АД было значительно выше при потреблении «энер-

гетических напитков» по сравнению с потреблением кофеина отдельно (на 5,8, 5,3 и 5,3 мм рт. ст. соответственно), в то время как ЧСС и ночное снижение (САД и ДАД) не различались. Комиссия считает, что, хотя это исследование указывает на более сильное повышение АД, ассоциируемое с потреблением «энергетических напитков» по сравнению с кофеином отдельно, небольшое число испытуемых, включённых в исследование, большое количество выбывших из исследования (25%), а также отсутствие маскирования ограничивает возможность сделать какие-либо заключения в отношении воздействий компонентов «энергетических напитков», исключая кофеин, на АД.

Вышеуказанное исследование (Bischoff, 2013) содержит информацию о «предварительном исследовании», используя перекрёстный дизайн, которое было проведено у 19 здоровых испытуемых, раздельно получавших одну порцию (1 000 мл) спортивного напитка (контроль, не содержит кофеина, таурина или D-глюкуроно-γ-лактона), спортивный напиток плюс таурин (4 000 мг), спортивный напиток плюс кофеин (320 мг) и «энергетический напиток» (содержащий 4000 мг таурина, 320 мг кофеина и 240 мг из D-глюкуроно-γ-лактона). Такое же предварительное испытание было проведено у 19 других испытуемых, используя 750 мл (в виде разовой дозы) этих же напитков. Сообщается о значительном повышении САД (примерно на 7—8 мм рт. ст.) после потребления спортивного напитка плюс кофеин в ходе обоих предварительных испытаний, в то время как потребление других напитков значительно не повышало САД. Не было выявлено значимых изменений ДАД. Повышение САД было значительно выше после потребления спортивного напитка плюс кофеин по сравнению с потреблением контрольного спортивного напитка или спортивного напитка плюс таурин, в то время как не было выявлено значительных различий по сравнению с «энергетическим напитком». Комиссия отметила, что в ходе этого исследования острое потребление «энергетического напитка» не повышало АД выше уровня, которого можно ожидать от его содержания кофеина.

#### *Кофеин и p-синефрин*

p-синефрин оказывает прямое стимулирующее действие на симпатическую нервную систему, преимущественно посредством α<sub>1</sub>- и β-адренорецепторов. В отличие от эфедрина и амфетамина, которые, как известно, оказывают психостимулирующее действие на ЦНС, синефрин является более гидрофильным, что способствует меньшей способности проходить че-

<sup>13</sup> [http://download.ble.de/09HS022/09HS022\\_AB.pdf](http://download.ble.de/09HS022/09HS022_AB.pdf)

рез гематоэнцефалический барьер и, следовательно, меньшей, если вообще есть, стимуляции ЦНС. Следовательно, при потреблении совместно с кофеином можно ожидать какие-либо аддитивные или синергичные воздействия  $\rho$ -синефрина на ССС.

Воздействия разовых доз синефрина из пищевых добавок, содержащих экстракты *C. aurantium*, на АД изучались в некотором количестве контролируемых вмешательств в качестве исходов безопасности, обзор которых был недавно проведен (Stohs et al., 2012). Основные характеристики этих исследований обобщены в Приложении С. В большинстве исследований использовались только экстракты *C. aurantium*, а в некоторых использовались комбинации *C. aurantium*, гуараны и/или зелёного чая, среди прочих лекарственных средств из растительного сырья, в которых синефрин и кофеин были основными активными ингредиентами (Haller et al., 2005a; Sale et al., 2006; Seifert et al., 2011). Исследования, включающие кофеиносодержащий кофе в качестве контроля (доза кофеина не сообщается; Hoffman et al., 2006), или с неясным дизайном исследования (Gougeon et al., 2005) не будут учитываться.

Исследования, в своём большинстве, являются небольшими, поэтому интерпретация результатов затруднена. Сообщается о значительном повышении САД и ДАД в результате действия  $\rho$ -синефрина в экстрактах *C. aurantium* при применении 54 мг, но нет при меньших дозах (от 13,5 до 50 мг). Также сообщается о значительном повышении САД и ДАД при применении комбинации 5,5 мг  $\rho$ -синефрина и 5,7 мг октопамина и кофеина (239,2 мг), значительное повышение ДАД, но нет САД, также отмечалось при применении 21 мг  $\rho$ -синефрина и 304 мг кофеина. Напротив, не было выявлено значимых изменений АД при применении синефрина (от 12 до 13 мг) и меньших доз кофеина (от 150 до 176 мг). Тем не менее, в других исследованиях сообщается, что аналогичные дозы кофеина, сами по себе, значительно повышают АД (Приложение F). Комиссия отметила, что ни одно из известных исследований не изучало воздействия разовых доз кофеина отдельно,  $\rho$ -синефрина отдельно или их комбинации. Комиссия считает, что на основе имеющейся информации нет возможности сделать каких-либо заключений о том, может ли одновременное потребление  $\rho$ -синефрина модулировать прессорные эффекты кофеина, и если да, то в какой степени или при каких дозах это может отмечаться.

### Заключения

Комиссия отметила, что потребление кофеина остро повышает АД практически у всех оценённых подгрупп взрослой популяции, вне зависимости от

исходного уровня АД, регулярного потребления кофеина/времени отказа от кофеина, возраста, пола или гормонального статуса. Эффект отмечался при разовых дозах кофеина в диапазоне от 80 до 300 мг, хотя в большинстве исследований использовались дозы от 200 до 300 мг, которые вызывали среднее повышение САД примерно на 3—8 мм рт. ст. и ДАД примерно на 4—6 мм рт. ст. с высокой индивидуальной вариабельностью. Имеющиеся данные указывают на то, что АД обычно повышается через 30 минут после потребления кофеина, достигает пика через 60—90 минут и возвращается до исходного уровня примерно через два — четыре часа, что сопоставимо с фармакокинетикой кофеина. Эффект может быть более выраженным у испытуемых с высоким АД и после воздержания от потребления кофеина. Диапазон доз, изученный в большинстве исследований, является очень узким, при этом взаимосвязь доза-ответная реакция систематически не оценивалась. Комиссия также отметила, что многократные дозы кофеина (250 мг), принимаемые с интервалом четыре часа, также вызывают повышение АД (примерно на 3—4 мм рт. ст.), которое может сохраняться в течение вплоть до 9—12 часов, особенно после воздержания от употребления кофеина. Острые воздействия меньших доз кофеина и/или при применении в течение более продолжительного временного интервала на АД не изучались в ходе указанных исследований. Высокие дозы кофеина (4—6 мг/кг мт, что соответствует около 280—420 мг для взрослого массой 70 кг), принимаемые за 45—60 минут до физической нагрузки, могут усилить АД-повышающий эффект силовых упражнений и ослабить снижение АД, наблюдаемое после силовых упражнений. Более низкие дозы кофеина не оценивались. Известные исследования не дают достаточного количества информации, чтобы можно было сделать заключение относительно того, может ли потребление  $\rho$ -синефрина, или веществ, обычно присутствующих в «энергетических напитках», помимо кофеина, изменить острые воздействия кофеина на АД.

#### 4.4.1.2. Миокардиальный кровоток

Кофеин (наряду с другими метилксантинами) является неселективным конкурентным антагонистом рецептора  $A_{2A}$ , который противодействует сосудорасширяющему эффекту аденозина и других агонистов рецептора  $A_{2A}$  в коронарных артериях, где плотность таких рецепторов является особенно высокой. Гиперемический ответ сердца на физическую нагрузку преимущественно опосредован эндогенной выработкой аденозина под действием миоцитов как следствие гипоксии, что вызывает вазодилатацию коронарных артерий.

Протоколы физической нагрузки используются для индуцирования максимальной вазодилатации коронарных артерий при радионуклидной визуализации перфузии миокарда (ВГМ) для диагностирования (и стратификации пациентов по риску) болезни коронарных артерий (БКА). Когда адекватная физическая нагрузка не может быть достигнута, используются неселективные (т.е. аденозин, дипиридамола) и селективные (т.е. регаденосон) агонисты рецептора  $A_{2A}$ . Потребление кофеина (и других метилксантинов) было противопоказано за 24 часа до ВГМ с использованием вазодилататора (Henzlova et al., 2006), поскольку он дозозависимым образом ослабляет коронарную гиперемию, вызванную аденозином и дипиридамолом.

В недавно подготовленном описательном обзоре обобщены механизмы, посредством которых кофеин может снижать миокардиальный кровоток (МК) при физической нагрузке (Higgins and Babu, 2013).

В нескольких исследованиях изучались воздействия разовых доз кофеина на МК в состоянии покоя и в условиях стресса (гиперемический МК), а также на резерв миокардиального кровотока (РМК), рассчитываемый как различие между МК в состоянии покоя и в условиях стресса, используя методики радионуклидной визуализации. Эти исследования были проведены у молодых здоровых испытуемых или у пациентов с БКА. Протоколы физической нагрузки и регаденосон использовались в качестве стрессоров для индуцирования максимального расширения коронарных сосудов.

$^{15}O$ -меченная вода и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) использовались для оценки воздействия кофеина на гиперемический МК в состоянии покоя и после физической нагрузки, а также результирующий РМК в состоянии нормоксии и гипоксии (для имитирования состояний кислородной недостаточности при БКА) у 18 (семь женщин) здоровых привычных потребителей кофе после 36 часов воздержания от потребления кофеина (Namdar et al., 2006). Для вычисления мощности использовалось минимальное клинически значимое различие коронарного сопротивления на 20% между исходным уровнем и после потребления кофеина. У 10 испытуемых (средний возраст  $27 \pm 6$  лет) МК измерялся в состоянии покоя и после пятиминутного упражнения на велоэргометре в положении лёжа на спине с увеличивающейся интенсивностью после достижения целевой рабочей нагрузки в состоянии нормоксии, что соответствует условиям окружающей среды на высоте 4500 м над уровнем моря. Затем испытуемые приняли 200 мг кофеина в форме таблетки и такие же измерения были повторно проведены через 50 минут после этого. Кофеин не оказывал какого-либо воздействия на МК в состоянии покоя, но

вызывал значительное снижение вызванного физической нагрузкой гиперемического МК ( $2,51 \pm 0,58$  мл/мин на г ткани против  $2,15 \pm 0,47$  мл/мин на г ткани;  $p < 0,05$ ), что привело к снижению РМК на 22% (от  $2,53 \pm 0,69$  до  $1,90 \pm 0,49$  мл/мин на г ткани;  $p < 0,01$ ). У восьми испытуемых (средний возраст  $29 \pm 4$  года) МК измерялся после использования протокола, аналогичного вышеуказанному, но в состоянии гипоксии, имитируя высоту 4500 м посредством вдыхания смеси, содержащей 12,5% кислорода. Кофеин значительно повышал МК в состоянии покоя ( $1,71 \pm 0,41$  мл/мин на г ткани против  $2,22 \pm 0,49$  мл/мин на г ткани;  $p < 0,001$ ), а также значительно снижал вызванный физической нагрузкой гиперемический МК ( $5,15 \pm 0,79$  мл/мин на г ткани против  $3,98 \pm 0,83$  мл/мин на г ткани;  $p < 0,005$ ), что привело к снижению РМК на 39% (от  $3,13 \pm 0,60$  до  $1,87 \pm 0,45$ ;  $p < 0,005$ ). Комиссия отметила, что, по мнению авторов, снижение РМК у здоровых испытуемых этой группы популяции после потребления 200 мг кофеина в нормальных условиях окружающей среды не считалось клинически значимым. Комиссия также отметила, что эффект считался клинически значимым у здоровых испытуемых в экстремальных условиях окружающей среды, при которых парциальное давление кислорода в воздухе является низким (например, на большой высоте).

Та же исследовательская группа оценила воздействие кофеина на гиперемический МК в состоянии покоя и вызванный физической нагрузкой, а также результирующий РМК в состоянии нормоксии у 15 пациентов с БКА и 15 здоровых контрольных испытуемых такого же возраста, используя идентичный протокол и такую же дозу кофеина (200 мг) (Namdar et al., 2009). Испытуемые воздерживались от потребления кофеина в течение 24 часов до проведения испытаний. Для вычисления мощности использовалось минимальное клинически значимое различие гиперемического МК на 20% между исходным уровнем и после кофеина. В обеих группах МК в состоянии покоя значительно не изменялся после потребления кофеина. Вызванный физической нагрузкой гиперемический МК и РМК значительно снизились через 50 минут после применения кофеина по сравнению с измерениями на исходном уровне без кофеина. РМК значительно снизился у здоровых испытуемых на 14% ( $p < 0,05$ ) и у пациентов с БКА на 18% ( $p < 0,05$ ) в отдалённых сегментах и на 25% ( $p < 0,01$ ) в стенозированных сегментах. Комиссия отметила, что, по мнению авторов, снижение РМК у здоровых испытуемых этой группы популяции после потребления 200 мг кофеина не считалось клинически значимым при нормальных условиях окружающей среды.

Комиссия отметила, что в ходе этих исследований порядок, в котором измерялся МК в состоянии покоя и после физической нагрузки, не был рандомизирован, что касается потребления кофеина, поэтому измерения уровня кофеина всегда проводились после испытания с нагрузкой, в то время как измерения без кофеина нет, таким образом, физиологические условия испытуемых, что касается оценённых переменных исхода, могут быть несопоставимыми.

<sup>15</sup>O-меченная вода и ПЭТ также использовались для оценки воздействий кофеина на гиперемический МК в состоянии покоя и индуцированный регаденосоном МК, а также результирующий РМК в ходе двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого перекрёстного исследования (Gaemperli et al., 2008). В общей сложности, 41 здоровый доброволец (15 женщин) в возрасте  $\geq 18$  лет, некурящие и регулярные потребители кофе маскированным образом получали либо 200 мг кофеина в форме капсулы в день 1 и плацебо в день 2 (период вымывания 2—14 дней), либо наоборот после воздержания от потребления продуктов, содержащих метилксантин в течение, по крайней мере, 24 часов. МК измерялся каждый день через два часа после приёма капсулы в состоянии покоя и после внутривенного введения регаденосона. МК (среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего (СОС)) значительно не различались после применения кофеина и плацебо в состоянии покоя ( $1,13 \pm 0,04$  мл/мин на г против  $1,06 \pm 0,05$  мл/мин на г) или в условиях стресса ( $2,98 \pm 0,14$  мл/мин на г против  $3,05 \pm 0,14$  мл/мин на г). Не было выявлено различий РМК после применения кофеина и плацебо ( $2,75 \pm 0,16$  мл/мин на г против  $2,97 \pm 0,16$  мл/мин на г). Данные с односторонней 95% уверенностью указывают на то, что любое снижение РМК, ассоциируемое с поступлением кофеина, было  $<20\%$ . Тем не менее, аналогичное исследование, в котором использовалась ВПМ при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с нагрузкой регаденосоном у пациентов с БКА, указало на то, что дозы кофеина 200 мг и 400 мг значительно снизили количество сегментов сердца с обратимыми дефектами васкуляризации, что указывает на то, что кофеин в дозах 200 мг или выше может в значительной степени противодействовать сосудорасширяющему эффекту регаденосона в коронарных артериях у таких пациентов (Tejani et al., 2014).

Комиссия отметила, что кофеин дозозависимым образом противодействует сосудорасширяющему эффекту аденозина и других агонистов рецептора  $A_{2A}$  в коронарных артериях и что такой эффект приводит к снижению МК и РМК при интенсивной физической нагрузке преимущественно у испытуемых

с БКА, но также в некоторой степени и у здоровых испытуемых. Тем не менее, на основе имеющихся данных Комиссия считает, что кофеин в дозах 200 мг, применяемый за один — два часа до физической нагрузки, не вызывает клинически значимого снижения резерва коронарного кровотока у здоровых взрослых испытуемых при нормальных условиях окружающей среды. Комиссия отметила, что воздействие высоких доз кофеина не изучалось.

#### 4.4.1.3. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний

Отмечается выраженное суточное колебание времени появления сердечно-сосудистых явлений, пик отмечается ранним утром, что идёт параллельное значимому суточному колебанию АД, отмечаемому у гипертензивных испытуемых, со снижением в период сна и резким изменением утром (Kario, 2010). Было предположено, что резкое изменение АД утром может вызывать сердечно-сосудистые явления у испытуемых с лежащим в основе атеросклерозом. Аналогично, было предположено, что временное повышение АД, вызванное острым поступлением кофеина, может увеличить риск развития сердечно-сосудистых явлений в течение первого часа после потребления, когда АД достигает максимума.

Эффект временного воздействия кофе на риск появления острых сердечно-сосудистых явлений, включая инфаркт миокарда (ИМ) и ишемический инсульт, изучались, используя перекрёстное сравнение случаев (Baylin et al., 2006; Mostofsky et al., 2010a, b). Контрольная информация для каждого случая основана на опыте воздействия на пациента в прошлом, также проводился самосогласованный анализ (Maclure, 1991). Эффект временного воздействия кофе на риск внезапной сердечной смерти (ВСС) также был изучен в ходе исследования случай-контроль (Selb Semerl and Selb, 2004).

В одно исследование (Baylin et al., 2006), проведённое в Коста-Рике, было включено 530 случаев первого несмертельного ИМ в период с 1994 по 1998 гг. Информация о привычном потреблении кофе была получена при помощи FFQ, который указал на высокую корреляцию с семью случаями потребления кофеина в течение предшествующих 24 часов (0,83), и учитывала размер порции и тип кофе, а также включала девять возможных значений частоты потребления. Информация о потреблении кофе в течение определённого времени до ИМ собиралась при помощи вопроса «когда в последний раз перед вашим сердечным приступом вы пили кофе?» Также регистрировалось количество чашек. Медиана времени между выпиской из больницы и сбором данных составила 11 дней, большая часть людей (82%) была опрошена в течение двух недель после выписки. Из 530

включённых впервые выявленных случаев несмертельного ИМ в 503 случаях была получена полная и непротиворечивая информация относительно поступления кофе в течение 24 часов до явления, а также относительно привычного потребления кофе. Большинство пациентов сообщили об употреблении двух — трёх чашек кофе в день и только 37 пациентов (7%) сообщили, что не пили кофе. Всё кофе было кофеиносодержащим; 93% респондентов сообщили о потреблении заварного кофе.

Период опасности один час был выбран, основываясь на поглощении и биодоступности кофеина в крови. Из 503 пациентов, для которых были получены данные о поступлении кофе, 80 выпили, по крайней мере, одну чашку кофе за час до появления симптомов ИМ (69 выпили одну чашку девять — две чашки, а двое — три чашки). Относительный риск (ОР) ИМ в течение часа после употребления кофе составил 1,49 (95% ДИ = 1,17—1,89). ОР после поступления кофе значительно не увеличился при выборе двух или трёх часов в качестве периода опасности, что указывает на то, что риск снижался до исходного уровня в период между первым и вторым часом после употребления кофе. После стратификации по обычному потреблению кофе у пациентов с небольшой частотой/случайным потреблением кофе (вплоть до одной чашки в день;  $n = 66$ ) ОР ИМ в течение часа после потребления кофе составил 4,14 (95% ДИ = 2,03—8,42), у пациентов с умеренным потреблением кофе (две — три чашки в день;  $n = 280$ ) ОР составил 1,60 (95% ДИ = 1,16—2,21), а у лиц, потребляющих большие количества (четыре или более чашек в день;  $n = 120$ ) ОР составил 1,06 (95% ДИ = 0,69—1,63;  $p = 0,006$ , критерий взаимодействия). Была выявлена только одна переменная, значительно изменяющая риск, в то время как возраст, пол или физическая активность, наличие в анамнезе диабета, гиперхолестеринемии, гипертензии, курение или, по крайней мере, трёх ( $n = 101$ ) или меньше трёх из этих факторов риска значительно не изменяло риск.

В двух публикациях сообщается о взаимосвязи между потреблением кофе и алкоголя и развитием ишемического инсульта по результатам исследования развития инсульта (Mostofsky et al., 2010 a, b). В период с января 2001 г. по ноябрь 2006 г. было опрошено 390 испытуемых (209 мужчин, 181 женщина), с медианой три дня (диапазон от 0 до 14), после острого ишемического инсульта. Испытуемых опрашивали о потреблении кофеиносодержащего кофе и алкоголя в течение года до инсульта, а потребителей спрашивали о частоте потребления и последнем моменте, когда они пили кофе или алкоголь до явления. Такие же вопросы задавались относительно кофеиносодер-

жащего чая и колы. Потребление кофе каждым испытуемым за час до появления симптомов инсульта было сравнено с его или её обычной частотой потребления в течение предшествующего года. Из 390 испытуемых 304 (78%) употребляли кофе в течение предшествующего года до инсульта, 232 употребляли кофе в течение 24 часов до инсульта, а 35 употребляли кофе в течение одного часа до инсульта; из 248 испытуемых, которые потребляли алкоголь в течение предшествующего года, 169 испытуемых сообщили об употреблении алкоголя в течение недели до инсульта, 104 испытуемых употребляли алкоголь в течение 24 часов до инсульта, а 14 употребляли кофе в течение одного часа до инсульта. Из 35 лиц, потреблявших кофе в течение часа до инсульта, трое также занимались интенсивной физической активностью, один испытывал чувство злости, один курил сигарету, а один выпил алкогольный напиток. Из 14 лиц, употреблявших алкоголь в течение часа до инсульта, четыре также занимались интенсивной физической активностью, а один выпил кофе.

ОР инсульта в течение часа после потребления кофе составил 2,0 (95% ДИ = 1,4 — 2,8;  $p < 0,001$ ). Не отмечалось очевидного увеличения риска в течение часа после потребления кофеиносодержащего чая (ОР = 0,9, 95% ДИ = от 0,4 до 2,0;  $p = 0,85$ ) или колы (ОР = 1,0, 95% ДИ = 0,4—2,4;  $p = 0,95$ ), возможно по причине меньшего содержания кофеина в этих напитках или меньшего их потребления. Взаимосвязь между ишемическим инсультом в течение часа после потребления кофе была очевидной только у лиц, которые потребляли самое большое одну чашку в день, но не у пациентов, которые потребляли кофе более регулярно ( $p$  для тенденции = 0,002). ОР был аналогичным, когда выборка была ограничена лицами, которые одновременно не подвергались воздействию других потенциальных инициирующих факторов (таких, как интенсивная физическая активность, чувство злости, курение сигарет, употребление алкогольного напитка), результаты также остались значимыми после стратификации по времени дня. Риск развития инсульта был в 2,3 раза выше (95% ДИ = 1,4 — 4,0;  $p = 0,002$ ) в течение одного часа до инсульта, а ОР составил 1,6 (95% ДИ = 1,0 — 2,5;  $p = 0,05$ ) в течение второго часа после употребления алкоголя по сравнению с периодами не употребления. Затем ОР возвращался к исходному уровню. Результаты остались аналогичными, когда анализы ограничивались испытуемыми без предшествующего ИМ ( $n = 283$ ), или после проведения анализа, исключая 75 человек, подвергшихся воздействию любого из потенциальных факторов, инициирующих инсульт, в течение часа до появления симптомов инсульта.

Исследование случай-контроль (Selb Semerl and Selb, 2004) было проведено в Словении, оно включало 309 внебольничных жертв ВСС, которые умерли в период с января 2000 г. по март 2001 г. в этой стране (253 мужчины и 56 женщин, медиана возраста в момент смерти 57,1 и 57,7 года, соответственно). Информация об употреблении кофе и алкоголя, а также об образе жизни, здоровье и некоторые социально-демографические переменные получались посредством направления по почте одного опросника членам семьи скончавшегося и одного лечащему врачу. Случаями считались лица, умершие от ВСС в течение одного часа после потребления кофе или в течение двух часов после употребления алкоголя; контролями были те, кто умер во время, когда они не подвергались воздействию кофе или алкоголя. ОР летального исхода в течение нескольких часов воздействия по сравнению с часами отсутствия воздействия был параметром, который рассчитывался для каждого фактора риска. В среднем, у каждого испытуемого было 2,8 фактора риска развития ишемической болезни сердца. Расчётный ОР летального исхода в течение одного часа после потребления кофе составил 1,73 (95% ДИ = 1,13—2,65) и 3,00 (95% ДИ = 1,61—5,68) в течение двух часов после потребления алкоголя. Употребление алкоголя, по всей видимости, не оказывало воздействия на риск потребителей кофе.

Комиссия отметила, что эти три исследования указывают на повышенный риск развития острых сердечно-сосудистых явлений в течение часа после потребления кофеиносодержащего кофе, особенно у испытуемых с низким привычным потреблением кофе. Комиссия также отметила, что эти исследования, проведённые у испытуемых с установленным (смертельным или несмертельным) сердечно-сосудистым явлением, включали несколько случаев, что может ограничить значимость анализов чувствительности и подгрупп, проведённых для изучения модифицирующих факторов (например, воздействие других факторов риска явления, таких как заболевание или физическая активность до явления), а также не дают информации о риске острых сердечно-сосудистых явлений после потребления кофеина общей популяцией или о дозе кофеина, которая может способствовать развитию таких явлений.

#### 4.4.1.4. Заключение относительно сердечно-сосудистой системы

Разовая доза 200 мг кофеина, принятая за один — два часа до физической нагрузки, значительно повышала АД в ходе силовых упражнений у испытуемых, ранее не потреблявших кофеин, а также у привычных потребителей кофе после воздержания от кофеина в течение 24—48 ч. Однократное применение 200 мг кофеина также снижает МК в случае приме-

нения примерно в течение одного часа до тренировки на выносливость (т.е. когда АД-повышающий эффект кофеина достигает своего максимума). Хотя такие изменения могут увеличить риск развития острых сердечно-сосудистых явлений у испытуемых с повышенным риском ССЗ (например, с лежащей в основе гипертензией и/или прогрессирующим атеросклерозом), Комиссия считает, что они представляют низкую клиническую значимость для здоровых людей общей популяции при нормальных условиях окружающей среды. Хотя формально не оценивалось, Комиссия считает, что изменения АД и МК, вызванные многократным поступлением кофеина в дозах и в течение времени, которые не позволяют превысить максимальные концентрации в плазме крови, достигаемые при разовом приёме 200 мг кофеина, также имеют низкую клиническую значимость для здоровых людей общей популяции при нормальных условиях окружающей среды. Имеющиеся исследования не дают достаточного количества информации, чтобы можно было сделать заключение относительно того, может ли совместное потребление *p*-синефрина или веществ, помимо кофеина, которые обычно присутствуют в «энергетических напитках», оказывать воздействие на риск, ассоциируемый с потреблением кофеина отдельно.

#### 4.4.2. Статус гидратации и температура тела

##### Кофеин

Хорошо известно, что кофеин оказывает диуретическое действие (SCF, 1983; EFSA, 2009). Тем не менее, маловероятно, что любое диуретическое действие, являющееся результатом хронического потребления кофеина, вызывает нежелательные последствия для здоровья у здоровых лиц общей популяции. Кроме того, дозы кофеина вплоть до 6 мг/кг мт в день, принимаемые в течение четырёх дней привычными потребителями кофеина (после однонедельного вводного периода применения дозы 3 мг/кг мт в день), не привели к значимым изменениям массы тела, осмоляльности мочи, удельного веса мочи, цвета мочи, 24-часового объёма выделяемой мочи, 24-ч выделения  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , 24-ч креатинина, азота мочевины крови, уровней  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  в сыворотке, осмоляльности сыворотки, уровня гематокрита или общего содержания белков плазмы крови по сравнению с плацебо (Armstrong et al., 2005). Аналогичные результаты были получены в ходе двух исследований с аналогичным дизайном, проведённых у здоровых мужчин, в ходе которых кофеин в дозе 5 мг/кг мт принимался ежедневно в течение четырёх дней подряд привычными потребителями наибольших количеств кофеина (< 100 мг/день) (Silva et al., 2013), а кофеин из кофе в дозе 4 мг/кг мт в день потреблялся в течение трёх

дней подряд привычными потребителями кофе (от трёх до шести чашек кофе в день) (Killer et al., 2014).

Тем не менее, было предположено, что разовые дозы кофеина, принимаемые до физической нагрузки, и, в частности, при высоких температурах, может повысить температуру тела, усилить потоотделение и диурез, что приводит к водно-электролитному дисбалансу, который может представлять риск для здоровья. Тем не менее, разовые дозы кофеина около 100—600 мг, потребляемые до физической нагрузки, не вызывали значительного увеличения объема мочи или значительно отличающейся степени задержки воды при обезвоживании, а также не способствовали нежелательному водно-электролитному дисбалансу по сравнению с водой или плацебо, особенно у привычных потребителей кофеина (Armstrong, 2002).

В некоторых исследованиях изучались воздействия кофеина в разовых дозах от 3 до 9 мг/кг мт на статус гидратации и/или температуру тела до и в ходе упражнений на выносливость при различных температурах и влажности.

В ходе двойного слепого, рандомизированного перекрёстного исследования (Kim et al., 2011) 13 студентов мужского пола, не привычные потребители кофеина, которые ежедневно занимались аэробными упражнениями, прошли два экспериментальных испытания (т.е. бег в течение 30 минут при 60%  $\text{VO}_{2\text{макс}}$ ) в термонейтральных условиях (температура 24 °C, 40% относительной влажности) с интервалом в одну неделю, при которых они получали кофеин (3 мг/кг мт и 200 мл воды) или только воду (200 мл) за 40 минут до начала испытания. Внутренняя температура (тимпанальная) и кожная температура измерялась после потребления кофеина в состоянии покоя, до физической нагрузки (через 40 мин после потребления кофеина/плацебо) и после физической нагрузки (после 30 мин бега при 60%  $\text{VO}_{2\text{макс}}$ ). Средняя температура тела (на основе тимпанальной и кожной температуры) была значительно выше до (на 0,08 °C) и после физической нагрузки (на 0,14 °C) после потребления кофеина по сравнению с потреблением воды, в то время как тимпанальная температура тела значительно увеличивалась только до физической нагрузки (на 0,12 °C). После потребления кофеина степень потоотделения была значительно повышена, а начало потения было значительно отсрочено при физической нагрузке.

В ходе двойного слепого, рандомизированного перекрёстного исследования (Millard-Stafford et al., 2007), в котором использовались более высокие дозы кофеина, 16 велосипедистов подверглись трём испытаниям, состоящим из езды на велосипеде в течение 120 минут при 60—75%  $\text{VO}_{2\text{макс}}$  с последующими 15 минутами езды на велосипеде с максимальным

усилием при температуре 28,5 °C и 60% относительной влажности. В ходе каждого испытания, испытуемые потребляли либо плацебо (искусственно подслащённая вода), углеводно-электролитный напиток (УЭ), содержащий 6% углеводов, или углеводно-электролитный напиток, содержащий 7% углеводов и 46 мг/л карнитина, 1,92 мг/л таурина и 195 мг/л кофеина (КОФ + УЭ). Общее поступление кофеина в ходе исследования составило 5,3 мг/кг мт. Не было выявлено значительных различий между испытаниями, что касается статуса гидратации, относительного обезвоживания, задержки жидкости, диуреза или интенсивности потоотделения. Интенсивность физической нагрузки в течение последних 15 минут была значительно выше в ходе испытания КОФ + УЭ по сравнению с испытаниями УЭ или плацебо, что сопоставимо с более выраженным увеличением частоты сердечных сокращения. Ректальная температура в ходе испытания КОФ + УЭ была значительно выше по сравнению с испытанием, используя плацебо (на 0,19 — 0,29 °C), через 60 минут, но была значительно выше в ходе испытания, используя УЭ, только в течение последних 15 минут, что сопоставимо с более высокой относительной интенсивностью физической нагрузки в ходе испытания КОФ + УЭ. Комиссия отметила, что данное исследование не указывает на клинически значимое воздействие кофеина на внутреннюю (ректальную) температуру или статус гидратации при дозах 5,3 мг/кг мт, которые потребляются при физической нагрузке в горячих и влажных условиях.

В другом двойном слепом, рандомизированном перекрёстном исследовании (Del Coso et al., 2008) семь велосипедистов, занимающихся тренировками на выносливость, крутили педали в течение 120 минут при 63%  $\text{VO}_{2\text{макс}}$  в сухой и горячей окружающей среде (температура 36 °C; 29% влажности) в шести различных условиях испытания: отсутствие жидкости, вода (ВОД) для восполнения 97% потерь жидкости, такой же объём 6% углеводно-электролитного раствора (УЭР) или каждое из этих лечений вместе с кофеином в дозе 6 мг/кг мт. Капсулы кофеина или плацебо принимались примерно за 50 минут до испытания. Внутренняя (ректальная) температура и осмоляльность сыворотки в качестве индикатора жидкостного баланса измерялись в течение шести испытаний. Регидратация при помощи ВОД или УЭР, с или без кофеина, предотвращала значимые потери биологических жидкостей организма, увеличение осмоляльности сыворотки и значимое повышение внутренней температуры, что отмечалось без возмещения жидкости, с или без кофеина. Не было выявлено значительных различий потерь жидкости, осмоляльности сыворотки или внутренней температуры между группами ВОД и УЭР с кофеи-

ном и без кофеина. Это сопоставимо с результатами недавно проведённого исследования (Ping et al., 2010) у девяти мужчин, занимающихся оздоровительным бегом (обычно не употребляющие кофеин), которые приняли кофеин (5 мг/кг мт) за один час до упражнений в беге (при 70 процентах  $\dot{V}O_{2\text{макс}}$ ) в жарком микроклимате (температура 31 °С, 70% относительной влажности), но получали регулярную гидратацию (3 мл прохладной воды/кг массы тела каждые 20 минут) в ходе испытания. Не отмечалось значительных различий внутренней температуры после применения кофеина и плацебо.

Та же доза кофеина (6 мг/кг мт) была оценена Roelands et al. (2011) в ходе двойного слепого рандомизированного перекрёстного исследования, в котором восемь здоровых натренированных велосипедистов, которые были «умеренными» привычными потребителями кофеина, прошли два экспериментальных испытания (при температуре 30 °С). Испытуемые принимали плацебо или кофеин за один час до физической нагрузки, которая состояла из езды на велосипеде в течение 60 минут при 55%  $\dot{W}_{\text{макс}}$ , непосредственно перед гонкой на время для измерения результативности. По сравнению с плацебо кофеин значительно повышал внутреннюю (ректальную) температуру при физической нагрузке вплоть до 0,5 °С, в то время как он не оказывал значительного воздействия на кожную температуру, частоту сердечных сокращений, потерю массы тела или интенсивность потоотделения.

По сравнению с плацебо разовые дозы 9 мг/кг мт кофеина, потребляемые после четырёх дней воздержания от кофеина, также повышали внутреннюю (ректальную) температуру тела (на 0,20—0,30 °С), но не кожную температуру, у 10 здоровых мужчин после 30 минут езды на велосипеде при 50%  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  с последующей 15-минутной гонкой на время при температуре 40 °С и 20—30% относительной влажности (Cheung et al., 2009). «Чувствительные к кофеину» и употребляющие большие количества кофеина (> 400 мг в день) исключались из этого исследования. Напротив, в другом исследовании такой же дозы кофеина средняя температура тела была значительно выше (на 0,27 °С) через один час после потребления кофеина по сравнению с плацебо только в начале физической нагрузки (езда на велосипеде в течение 30 минут при 50% из  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  при температуре 40 °С и 25% относительной влажности), в то время как не было выявлено различий между кофеином и плацебо, что касается внутренней, кожной или средней температуры при физической нагрузке (Ely et al., 2011).

#### *Кофеин в комбинации с таурином*

Острые диуретические эффекты кофеина, по всей видимости, не изменялись при сопутствующем

приёме таурина или любого другого компонента «энергетических напитков» (EFSA, 2009).

В ходе интервенционного исследования (Riesenhuber et al., 2006) 12 участников маскированным образом, в случайном порядке, с недельными интервалами получали каждый из четырёх различных испытуемых напитков (по 750 мл жидкости каждый), содержащих: (i) 80 мг кофеина и 1 г таурина на 250 мл; (ii) 80 мг кофеина на 250 мл, (iii) 1 г таурина на 250 мл и d) ни кофеина, ни таурина. Кофеин значительно увеличивал количество выделяемой мочи и натрийурез, в то время как таурин не оказывал воздействия на любой из этих исходов при совместном применении и, по всей видимости, не изменял диуретические эффекты кофеина.

#### *4.4.2.1. Заключение относительно статуса гидратации и температуры тела*

Комиссия отметила, что кофеин в дозах 3 мг/кг мт (что эквивалентно 210 мг для взрослого массой 70 кг), принимаемый примерно за один час до упражнений на выносливость, по всей видимости, вызывает только небольшое повышение температуры тела по сравнению с плацебо. Комиссия отметила, что более высокие дозы кофеина (5—6 мг/кг мт), принимаемые за один час до и в ходе длительного упражнения на выносливость в жарком микроклимате, не оказывают воздействия на температуру тела или статус гидратации в значительно большей степени, чем это можно ожидать в условиях испытания.

#### *4.4.3. Центральная нервная система*

##### *4.4.3.1. Сон, тревожность и изменения поведения*

###### *Взрослые*

Было продемонстрировано, что у взрослых разовые дозы кофеина около 100 мг (1,4 мг/кг мт в день для взрослого массой 70 кг) увеличивают латентный период сна и снижают продолжительность сна при применении перед сном (Landolt et al., 1995), в то время как дозы < 100 мг, по всей видимости, не оказывают такого воздействия на сон (Dorfman and Jarvik, 1970).

Сообщается, что более высокие дозы ( $\geq 400$ —500 мг), потребляемые за раз или в течение непродолжительных периодов времени, увеличивают тревожность после перорального применения главным образом у пациентов с психиатрическими тревожными расстройствами, но также у здоровых взрослых, особенно, если они не являются привычными потребителями кофеина (FSANZ, 2000; Nawrot et al., 2003; Childs and de Wit, 2006; NNT, 2008; SHC, 2012). По результатам исследования, проведённого Nickell and Uhde (1994), которое упоминается другими официальными органами (FSANZ, 2000; SHC, 2012)



в их оценках, было сделано заключение, что меньшие дозы кофеина (3 мг/кг мт) могут усиливать тревожность у взрослых испытуемых. Комиссия отметила, что Nickell and Uhde (1994) изучали воздействия внутривенного введения кофеина (3, 5 и 7 мг/кг мт) в сравнении с плацебо у 10 испытуемых, у которых отмечались обонятельные галлюцинации непосредственно после внутривенной инфузии кофеина. Комиссия считает, что такой способ применения является неподходящим для изучения воздействий перорального потребления кофеина на тревожность.

Было предположено, что полиморфизмы гена аденозинового рецептора ADORA<sub>2A</sub> являются причиной некоторой интериндивидуальной вариабельности анксиогенного ответа на кофеин (Childs et al., 2008; Rogers et al., 2010) и воздействий кофеина на сон (Reteu et al., 2007; Byrne et al., 2012).

### *Дети и подростки*

Другие оценивающие компетентные органы уже изучили некоторое количество интервенционных исследований у людей (Elkins et al., 1981; Raroport et al., 1981a, b, 1984; Baer, 1987; Leviton, 1992; Bernstein et al., 1994; Hale et al., 1995; Davis and Osorio, 1998), а также систематические обзоры и метаанализы исследований у людей (Stein et al., 1996), в которых изучались воздействия кофеина на поведение детей и подростков. С тех пор не проводилось новых исследований у этой подгруппы популяции.

Stein et al. (1996) провели поиск исследований у людей, в которых сообщается о когнитивных, поведенческих, психологических воздействиях или воздействиях кофеина на сон, которые включали контрольную группу кофеина (плацебо, альтернативное медикаментозное лечение, исходный уровень или подобранная контрольная группа). Было найдено девять исследований, из которых пять были проведены у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), а четыре — у здоровых детей. Комиссия считает, что результаты, полученные у детей с СДВГ, не могут быть экстраполированы на детей общей популяции, и они не будут дополнительно рассматриваться в рамках подготовки данного мнения (например, Leviton, 1992).

Из вышеупомянутых исследований только два (три публикации) оценивали воздействия разовых доз кофеина у здоровых детей (Elkins et al., 1981; Raroport et al., 1981b; Bernstein et al., 1994). Оба исследования изучали две дозы кофеина, используя рандомизированный, плацебо-контролируемый, перекрёстный дизайн.

Поведенческие и когнитивные эффекты разовых доз кофеина (3 и 10 мг/кг мт) изучались у 19 не достигших полового созревания мальчиков (средний

возраст  $10,6 \pm 2,5$  года) и у 20 молодых мужчин (средний возраст  $21,7 \pm 3,4$  года) (Elkins et al., 1981; Raroport et al., 1981b). Дети не включались в исследование на основе их привычного потребления кофеина, которое составляло в среднем  $125 \pm 160$  мг в день. Испытуемых просили заполнить шкалу тревожности «Что я думаю я чувствую» и опросник побочных эффектов кофеина, состоящий из 11 пунктов (головная боль, боль в желудке, тошнота, боль в груди, сердцебиение, ощущение прилива крови, ощущение предобморочного состояния, ощущение волнения/нервозности, усиленный диурез, проблемы со сном) через один час после потребления кофеина. Пункты оценивались по трёхбалльной шкале. Девять пунктов психиатрической оценочной шкалы, касающиеся поведения (суетливость, рассеянность, напряжённость, гипоактивность, речевой напор, жалобы на физическое состояние, эйфория — приподнятое настроение и нервные привычки и манерность), оценивались по семibalльной шкале ассистентом исследователя. У детей не отмечалось значительных различий самостоятельно сообщаемых побочных эффектов при любой дозе кофеина по сравнению с плацебо, за исключением «ощущения волнения/нервозности». Баллы этого побочного эффекта были значительно выше в группе дозы 3 мг/кг мт по сравнению с плацебо, а также в группе дозы 10 мг/кг мт по сравнению с 3 мг/кг мт. Между группами плацебо и любой дозы кофеина не было выявлено значительных различий в самостоятельно оцениваемой тревожности или оцениваемых исследователем параметрах поведения.

В исследовании, проведённом Verstein et al. (1994), изучались воздействия двух разовых доз кофеина (2,5 и 5 мг/кг мт) на самостоятельно сообщаемую тревожность у 21 ребёнка (средний возраст  $10,6 \pm 1,3$  года) после 12—15 часов воздержания от потребления кофеина. Самостоятельно сообщаемая тревожность оценивалась, используя пересмотренную визуально-аналоговую шкалу тревожности (VAA-R), которая оценивает, насколько беспокоящимся является ребёнок в момент испытания (состояние тревоги) и большую часть времени (личностная тревожность), опросник состояния и свойства тревожности для детей (STAIC), который оценивает личностную тревожность и состояние тревожности, а также пересмотренную шкалу детской явной тревожности (RCMAS). Поступление кофеина в значительной степени не ассоциировалось с любым из этих измерений самостоятельно сообщаемой тревожности, в то время как значимая линейная взаимосвязь была выявлена только между концентрациями кофеина в слюне и пунктом состояние тревожности по шкале VAA-R. Комиссия отметила, что в ходе этого исследования поступление кофеина в значительной степени

не ассоциировалось с тревожностью и что концентрации кофеина в слюне, в целом, не ассоциировались с самостоятельно сообщаемыми мерами тревожности. Комиссия также отметила, что вышеупомянутый инструментарий, используемый для оценки самостоятельно сообщаемой тревожности, был разработан скорее для разграничения детей с высокими и низкими уровнями тревожности, нежели для оценки изменений уровня тревожности.

Комиссия отметила, что эти исследования (Elkins et al., 1981; Rapoport et al., 1981b; Bernstein et al., 1994) не указывают на воздействие разовых доз кофеина в диапазоне от 2,5 до 10 мг/кг мт на большинство самостоятельно оцениваемых показателей тревожности у детей. Тем не менее, Комиссия также отметила недостаток известных исследований и небольшое количество включённых детей, а также гетерогенность исследований, что касается условий испытания (например, инструментария, используемого для оценки тревожности и поведенческих изменений, а также статуса потребления кофеина до начала исследования), что затрудняет сопоставление результатов. Комиссия считает, что результаты этих исследований не могут использоваться сами по себе для установления разовых доз кофеина, которые не вызывают опасений у детей или подростков.

#### 4.4.3.2. Ощущаемое напряжение при физической нагрузке

В 2011 г. заявления о полезности для здоровья, касающиеся кофеина и ёмкости выносливости, показателей выносливости и уменьшения оцениваемого ощущаемого напряжения/усилия при физической нагрузке, были оценены Комиссией NDA с положительным результатом. Условием таких заявлений было то, что кофеин должен потребляться за один час до физической нагрузки в дозах 3 мг/кг мт для достижения заявленной ёмкости и показателей выносливости и в дозе 4 мг/кг мт для уменьшения оцениваемого ощущаемого напряжения/усилия при физической нагрузке (Комиссия EFSA NDA, 2011a). Целевой популяцией были взрослые, занимающиеся упражнениями на выносливость.

Научное обоснование заявления о снижении ощущаемого напряжения/усилия при физической нагрузке было основано на метаанализе 22 лабораторных, двойных слепых, полностью рандомизированных (и, главным образом, перекрёстных), плацебо-контролируемых интервенционных исследований, в ходе которых изучались воздействия применения кофеина на уровни ощущаемого напряжения (УОН) при физической нагрузке (Doherty and Smith, 2005). По сравнению с плацебо кофеин значительно снижал УОН при физической нагрузке (в ходе 20 из 22 исследований) на 5,6% (95% ДИ = от -6,7 до

-4,5%). УОН может отвечать за 29% дисперсии улучшения физической работоспособности (основываясь на 16 исследованиях, в которых оценивались изменения физической работоспособности). Этот анализ включает исследования, проведённые с 1975 по 2004 гг. более чем у 200 испытуемых (74% мужчин) в возрасте от 20 до 35 лет, которые варьировались от физически активных до чрезвычайно хорошо натренированных элитных спортсменов и включали как привычных потребителей кофеина, так и лиц, которые не употребляли кофеин (в половине исследований не сообщается об употреблении кофе). Протоколы варьировались, включая интенсивность занятий от 50% до 125% (среднее = 80%) от  $VO_{2\text{макс}}$ . Дозы кофеина варьировались от 4 до 10 мг/кг мт (медиана 6 мг/кг мт), они обычно принимались за один час до начала испытаний с нагрузкой после периода воздержания от потребления кофеина. Воздержание испытуемых от потребления кофеина варьировалось от 12 до 240 часов (медиана = 24 часа). Поскольку в ходе метаанализа оценивалось только различие эффект/степень между кофеином и плацебо, было неясно, связано ли наблюдаемое различие между группами с увеличением восприятия усталости по причине депривации кофеина, со сниженным восприятием усталости по причине потребления кофеина или с обеими причинами. Воздействие разовой дозы кофеина на восприятие усталости у воздерживающихся от потребления кофеина или у потребителей кофеина, которые не воздерживались от потребления кофеина, не изучалось.

Эти заключения подтверждаются результатами двойного слепого, перекрёстного, плацебо-контролируемого интервенционного исследования, опубликованного после метаанализа, проведённого Doherty and Smith (2005), в ходе которого девять профессиональных игроков в регби мужского пола получали либо кофеин (6 мг/кг мт), либо плацебо (декстроза) за 70 минут до проведения испытания, включающего семь забегов в каждом из двух таймов по 40 минут с 10-минутным отдыхом между таймами (Stuart et al., 2005). Развитие усталости в ходе испытания было значительно снижено после потребления кофеина по сравнению с плацебо.

В своём мнении относительно заявлений о полезности для здоровья (Комиссия EFSA NDA, 2011c) Комиссия посчитала, что снижение уровня ощущаемого напряжения/усилия при физической нагрузке может быть правдоподобным механизмом, посредством которого разовые дозы кофеина, принимаемые после, по крайней мере, 12—24 часов депривации кофеина, могли увеличить ёмкость выносливости и результативность. В этом контексте Комиссия считает это благоприятным физиологическим эффектом

у взрослых, занимающихся упражнениями на выносливость, желающих добиться такого эффекта.

Тем не менее, в контексте данного мнения снижение ощущаемого напряжения/усилия при физической нагрузке может считаться потенциальным нежелательным воздействием на здоровье общей популяции (не ограничиваясь взрослыми, занимающимися упражнениями на выносливость, которые желают достигнуть такого эффекта), учитывая предположение, что восприятие усталости является физиологическим механизмом, который приводит к спонтанному прекращению физической активности, которая по причине её высокой интенсивности, увеличенной продолжительности или по обеим причинам может вызвать нарушения со стороны сердечно-сосудистой и/или скелетно-мышечной системы. Комиссия отметила, что разовые дозы кофеина, которые, как было выявлено, снижают уровень ощущаемого напряжения/усилия при физической нагрузке ( $\geq 4$  мг/кг мт), являются эквивалентными 280 мг кофеина для взрослого массой 70 кг.

#### 4.4.3.3. Субъективное восприятие алкогольной интоксикации

Было предположено, что потребление кофеиносодержащих напитков (включая «энергетические напитки») совместно с алкоголем может «маскировать» или изменять субъективное восприятие алкогольной интоксикации, что может увеличить вероятность вовлечения в потенциально опасную активность в период интоксикации (т.е. рискованное поведение).

В дополнение к обзору литературы (Verster et al., 2012), рассмотренному СОР Великобритании, в недавно проведенном систематическом обзоре и метаанализе РКИ, который включает все исследования, идентифицированные Verster et al. (2012), рассматривается этот вопрос (Benson et al., 2014). Исследования включались, если они изучали воздействия алкоголя с и без каких-либо типов кофеиносодержащих напитков (включая, помимо прочего, «энергетические напитки») на прямой показатель субъективной интоксикации и давали достаточное количество данных для включения в метаанализ. Из 16 публикаций, найденных в ходе поиска по литературным источникам, девять соответствовали критериям включения в метаанализ (Fillmore and Vogel-Sprott, 1999; Fillmore et al., 2002; Marczinski and Fillmore, 2006; Howland et al., 2011; Marczinski et al., 2011, 2012, 2013; Heinz et al., 2013; Peacock et al., 2013). Дозы алкоголя обычно составляли 0,65 г/кг мт (в шести исследованиях) и варьировались от 0,29 до 1,068 г/кг мт, что обычно обеспечивало пиковые концентрации алкоголя в крови (КАК) от 0,068 до 0,088% (в семи исследованиях) и варьировались от 0,032 до 0,12%. Дозы

кофеина варьировались от 0,6 до 5,5 мг/кг мт. В четырёх исследованиях использовались «энергетические напитки» в качестве источника кофеина. В трёх использовался перекрёстный, а в шести — параллельный дизайн. Объём выборки (на группу) варьировался от 7 до 74 испытуемых. Субъективная интоксикация измерялась, используя оценочную шкалу для напитков (BRS) в шести исследованиях, самостоятельную оценку КАК в одном исследовании, шкалу субъективной интоксикации (SIS) в одном исследовании и визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) «ощущение любых эффектов» в одном исследовании. Метаанализ всех исследований вместе указал на отсутствие маскирующего воздействия кофеина при потреблении в комбинации с алкоголем по сравнению с алкоголем отдельно на прямые показатели субъективной интоксикации. Единственным исследованием, в котором сообщается о маскирующем эффекте кофеина, было исследование, проведенное Heinz et al. (2013), в котором был самый большой объём выборки (КАК 0,088%, кофеин 5,0 мг/кг мт для женщин и 5,5 мг/кг мт для мужчин). Marczinski and Fillmore (2006) сообщили о маскирующем эффекте кофеина при наибольшей из испытанных доз кофеина (4 мг/кг мт), в то время как Howland et al. (2011), которые оценивали наибольшую дозу алкоголя (целевая КАК 0,12%) и кофеина (5,0 мг/кг мт) у злоупотребляющих спиртными напитками и использовали второй наибольший объём выборки ( $n = 35$  алкоголь плюс кофеин,  $n = 28$  кофеин), указали на значимый маскирующий эффект кофеина.

Семь исследований, изучающих этот вопрос, были исключены из метаанализа, поскольку в них субъективная интоксикация не оценивалась напрямую (Liguori and Robinson, 2001; Ferreira et al., 2006; Alford et al., 2012) или в публикации не представлено достаточное количество подробностей для расчёта величины эффекта с целью последующего объединения в метаанализ (Rush et al., 1989; Azcona et al., 1995; Marczinski and Fillmore, 2003; Attwood et al., 2012). Дозы алкоголя были направлены на достижение целевой КАК от 0,03 до 0,10%, а дозы кофеина варьировались от 1,14 до 7 мг/кг мт (от 80 до 500 мг). В двух исследованиях использовались «энергетические напитки» в качестве источника кофеина. В ходе этих исследований не было выявлено значительных различий между группами алкоголя и алкоголя плюс кофеин, что касается прямых или непрямых показателей субъективной интоксикации.

В другом систематическом обзоре (Peacock et al., 2013) изучался только вопрос потребления алкоголя совместно с «энергетическими напитками» (а не с кофеином из любого источника), а также большое разнообразие (физиологических и психологических) ис-

ходов, главным образом, используя поперечные исследования. Все РКИ комбинации «энергетических напитков» с кофеином, рассмотренные в данной публикации, уже были включены в систематический обзор, проведённый Benson et al. (2014).

Комиссия считает маловероятным, что кофеин, потребляемый в дозах вплоть до 3 мг/кг мт (соответствует 210 мг для взрослого массой 70 кг) из всех источников, включая «энергетические напитки», будет маскировать субъективное восприятие алкогольной интоксикации, что может привести к усилению рискованного поведения при потреблении алкоголя в дозах около 0,65 г/кг массы тела. Более высокие дозы алкоголя систематически не изучались.

#### *4.4.3.4. Заключение относительно центральной нервной системы*

Разовые дозы кофеина вплоть до 200 мг (3 мг/кг/мт для взрослого массой 70 кг), по всей ви-

димости, не вызывают тревожности у неотобранных взрослых испытуемых общей популяции, не снижают ощущаемое напряжение/усилие при физической нагрузке при потреблении за один час до физической нагрузки после 12—24 часов воздержания от потребления кофеина и не изменяют субъективное восприятие алкогольной интоксикации при потреблении совместно с алкоголем в дозах около 0,65 г/кг мт. У детей аналогичные разовые дозы кофеина в пересчёте на массу тела (3 мг/кг мт), по всей видимости, не вызывают тревожности или изменений поведения, хотя интериндивидуальная вариабельность, что касается привычного поступления кофеина, не изучалась. Комиссия отметила, что 100 мг кофеина (около 1,4 мг/кг мт для взрослого массой 70 кг) может увеличить латентный период сна и уменьшить продолжительность сна у некоторых лиц, особенно при применении непосредственно перед сном.